Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

KERNMESSUNGEN AN ERYTHROCYTENVORSTUFEN DES SCHWEINES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
H a r t m u t S t a c h o w i t z
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1966
Journal-Nr. 537

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

KERNMESSUNGEN AN ERYTHROCYTENVORSTUFEN DES SCHWEINES

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
H a r t m u t S t a c h o w i t z
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1966
Journal-Nr. 537

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. J. Boch
Referent: Prof. Dr. H. Niepage
Korreferent: Prof. Dr. H.J. Heidrich

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Tag der Promotion: 12. Juli 1966

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Schrifttum	2
III.	Eigene Untersuchungen	13
	a) Material und Methode	13
	b) Darstellungsweise der Ergebnisse	14
IV.	Bearbeitung und Besprechung der Befunde	22
V.	Zusammenfassung	35
VI.	Literaturverzeichnis	36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0035

I. Einleitung:

Die roten Blutkörperchen sind lebenswichtige Zellen mit begrenzter Lebensdauer. Dem erythropoetischen System, das im Knochenmark lokalisiert ist, kommt die Aufgabe zu, ein Leben lang andauernd Erythrocyten in großer Zahl zu produzieren. Reicht der Nachschub nicht aus, um dem Abgang an verbrauchten Zellen die Waage zu halten, so entsteht klinisch das Bild der Blutarmut. Sie kann sich, abhängig vom Grad und von der Dauer des Zustandes, in verschiedenen Symptomen äußern. Klinisch-hämatologisch ist der Nachweis einer im Vergleich zur Norm geringen Zahl von Erythrocyten im cbmm Blut ein zuverlässiges Merkmal der Anämie. Es erlaubt für sich allein jedoch kein sicheres Urteil über die Ursache.
Die Bedingungen, die zu einer Blutarmut führen können, sind nur zum Teil bekannt, in vielen Fällen sind sie komplex und im einzelnen oft unklar. Ein Fortschritt in der Beurteilung von Anämien ist nur möglich, wenn die Kenntnisse über das erythropoetische System zunehmen. In der Humanmedizin sind, aufbauend auf älteren Untersuchungen, in neuerer Zeit Erkenntnisse gewonnen worden, die den Einblick in die Entstehungsweise der Erythrocyten vertieft haben. Es war meine Aufgabe zu prüfen, in welchem Umfang die am Menschen gewonnenen Ergebnisse für das Schwein Geltung besitzen.

II. Schrifttum:

Im Jahre 1903 erkannte R. HERTWIG, daß zwischen Zellkern und Protoplasma einer Zelle ein bestimmtes Mengenverhältnis besteht. Dieses Verhältnis nannte er "Kern-Plasma-Relation". HERTWIG stellte fest, daß die Halbierung des Kerns zur Halbierung des Protoplasmas führte und umgekehrt die Verdoppelung des Kerns zur Verdoppelung des Protoplasmas. HEIDENHAIN versuchte 1907 die Ursache der Teilung einer Zelle mit Hilfe der Protomerentheorie zu erklären. Er nahm an, daß sowohl im Protoplasma als auch im Kern eine bestimmte Anzahl von teilungsfähigen Lebenseinheiten (Protomere) enthalten sind, die sich jedes Mal bei der Zellteilung durch Spaltung verdoppeln und dann durch Assimilation auf den ursprünglichen Stand zurückgeführt werden. HEIDENHAIN erweiterte R. HERTWIGs Formel der Kern-Plasma-Relation $\frac{MK}{MP} = K$ zu $\frac{2\ MK}{2\ MP} = K$. Im Jahre 1908 führte R. HERTWIG dann den Begriff der Kern-Plasma-Spannung in die Problematik ein. Dieser Ausdruck besagt, daß sich durch assimilatorische Vorgänge die Kern-Plasma-Relation, die als konstant angenommen wurde, zu Ungunsten des Kerns verändert. Eine Verschiebung der Proportion tritt auf. Sie ist der Anlaß zur Teilung.

Nachdem von NEUMANN und BIZOZZERO etwa zur gleichen Zeit (1868) das Knochenmark als Stätte der Blutbildung erkannt wurde, war es das Verdienst von PAPPENHEIM, FERRATA und NAEGELI, den heutigen Anschauungen über Trombo-Erythro- und Granulopoese den Weg zu bereiten. Danach bilden sich die Erythrocyten über verschiedene kernhaltige Vorstufen aus einer spezifischen Stammzelle, dem basophilen Erythroblasten, der später Proerythroblast genannt wurde. Die Teilung sollte durch homoplastische Mitose vor sich gehen, d.h. Mutter- und Tochterzelle sollten einander gleichen, sowohl in ihrer Größe, als auch in der morphologischen Struktur. Die endgültige Form sollte durch Ausreifung erreicht werden.

Andere Forscher wie MAXIMOW und WEIDENREICH (1927) hielten später auch heteroplastische Mitosen für möglich, wodurch mittels differenzierter Karyokinesen höher entwickelte Formen entstehen würden.

Ein Fortschritt war JAKOBJs Erkenntnis vom rhythmischen Wachstum der Zellen (1925). Dieser Entdeckung ging die Messung von Zellen mit dem Okularmikrometer voraus. JAKOBJ berechnete die Volumina der Zellkerne nach der Kugelformel und ordnete sie in einer Häufigkeitsverteilung an. Dabei stellte sich heraus, daß die Häufigkeitsmaxima über der Abszisse in bestimmten Abständen voneinander auftraten, die sich wie 1 : 2 : 4 : 8 verhielten. Den höchsten Gipfel bezeichnete er als Regelklasse. Einige Jahre später, 1931, zeigten Untersuchungen von JAKOBJ mit Hilfe des Okularmikrometers an susafixierten und nach Paraffineinbettung geschnittenen Organen des Menschen, daß die Kurvengipfel der Kernvolumina in den Verhältniszahlen einer geometrischen Verdoppelungsreihe vorlagen. Dabei gehen die höheren Klassen dieser Reihe aus der embryonal schon vorhandenen Grundklasse durch rhythmisches Wachstum hervor. Bei menschlichen Zellen erstreckt sich die Größenordnung der Kerne zwischen K 1/4 für Lymphozyten des Thymus über K 1 z.B. für die Leber bis zu K 32 für die Ganglienzellen. Als kleinste im menschlichen Körper gefundene Zellen gibt JAKOBJ die Erythroblasten an (nach der Nomenklatur von WEICKER Normoblasten). Diese werden der Größenordnung K 1/8 zugeordnet. Gleichgroße Zellen hatte vorher SAUSER nur bei den sogenannten kleinen Lymphozyten des Thymus gefunden.

Eine andere Methode zur Feststellung der Kernvolumina stellt die von FREERKSEN im Jahre 1933 benutzte Zeichnung der Zellen mit Hilfe des Abbé'schen Projektionsapparates dar. Von ihm wurden bei 1500facher Vergrößerung die Kerne von Erythroblasten bei Nagetieren gezeichnet, und die dritten Potenzen des doppelten Durchmessers angegeben, aus denen dann die Häufigkeitsmaxima bestimmt wurden. Er bezeichnete die kleinste gefundene Kernklasse mit K 1 und bauté die anderen Klassen, die sich jedesmal durch Verdoppelung ergaben, darauf auf. Seine Messungen galten

nur für den von ihm untersuchten Fall. Die Ergebnisse von FREERKSEN zeigten, daß 2 oder 3 Klassen vorkamen, die gleichgroße Maxima aufwiesen. So war eine Regelklasse nicht immer genau abzugrenzen. An Erythrocyten vorgenommene Messungen zeigten bei erwachsenen Tieren eingipflige Kurven, während bei Embryonen mehrere Gipfel resultierten. FREERKSEN zog daraus den Schluß, daß aus allen Erythroblasten durch Entkernung Erythrocyten werden könnten. Die Größe der Erythrocyten sollte abhängig sein von der Vorstufe, aus der sie hervorgegangen sind.
Ein besonderes Problem waren die schnellen Strukturveränderungen des hämopoetischen Systems. ROHR nahm 1940 zwei Teilungsarten an: Erstens eine homoplastische Mitose (Tochterzellen gleichen der Mutterzelle) und zweitens eine heteroplastische Mitose (Zellen entwickeln sich zu höheren Formen).
Seit der Entdeckung von JAKOBJ, daß das Kernwachstum in rhythmischen Schritten, die einer geometrischen Reihe entsprechen, erfolgt, wurde eine Fülle von Material bearbeitet.
Schwierigkeiten bereitete bei der Auswertung oft die Feststellung der wahren Maxima. Da die Normalverteilungen, die die einzelnen Kernklassen repräsentieren, sich durch die Streuung der Meßwerte überschneiden, kommt für die Häufigkeitsverteilung eines Materials, das mehrere Kernklassen enthält, eine Interferenzkurve heraus, bei der die Gipfel sich oft wenig deutlich hervorheben, bei der sogar atypische Gipfel durch Überlagerung entstehen können.
HINTZSCHE (1945) wendete deshalb ein Darstellungsverfahren an, das dem untersuchten Material angepaßt, also "materialgerecht" ist. Er machte das JAKOBJsche Gesetz deutlich, in dem er den Klassenumfang so wählte, daß die Gipfelwerte mitten in die Zusammenfassung hineinfielen. Die Einteilung der Volumenklassen erfolgte derart, daß der Klassenumfang für K 2 doppelt so groß gewählt wurde wie der für K 1 bzw. derjenige für K 4 doppelt so groß wie der für K 2 usw., wodurch biologischer und mathematischer Zusammenhang in Übereinstimmung gebracht wurden. Die von JAKOBJ angewendeten Maßstäbe erfüllten diese Forderung nicht,

da sie ihre Grundlage in der arithmetischen Einteilung hatten. Die von ihm gezeichneten Kurven ließen die Häufigkeitsmaxima zwar erkennen, dehnten sich aber mit steigendem Volumen in die Länge und flachten sich ab, so daß sie auch bei normalem Gewebe oft nur wenig Ähnlichkeit mit der zu erwartenden "Normalverteilung" (Gaußsche Kurve) hatten.
Um die Verdoppelungsschritte des Kernwachstums auch in der graphischen Darstellung als biologisch gleichwertig erscheinen zu lassen, schlug HINTZSCHE vor, an Stelle der arithmetischen Abszisseneinteilung, den Logarithmus der Klassengrößen zu verwenden. Die Klassenabstände, die in den Proportionen einer geometrischen Reihe zueinander stehen, werden dadurch einander gleich. Die logarithmische Darstellung läßt gleichwertige Veränderungen einer Eigenschaft gleichgroß erscheinen.
In Abb.2 ist eine theoretische Verteilung, die dem JAKOBJschen Gesetz folgt, einmal als Interferenzkurve aus Normalverteilungen und zum anderen nach HINTZSCHE dargestellt.
WILFLINGSEDER berechnete 1948 die Regelklasse aus der Variation mit dem größten Maximum als geometrisches Mittel.
Im Jahre 1948 untersuchte LEIBETSEDER die Erythrocytenvorstufen des Menschen mit Hilfe des Okularschraubenmikrometers im Ausstrich und im Schnittpräparat. Er berücksichtigte nur Zellen, deren größter und kleinster Durchmesser um nicht mehr als 10 % differierten. Die graphische Darstellung erfolgte nach HINTZSCHE. Dabei zeigte sich, daß zwischen Ausstrich und Schnittpräparat keine Unterschiede in bezug auf die Häufigkeitsverteilungen auftraten. Er konnte JAKOBJs Befunde bestätigen. Die häufigsten Durchmesser wurden mit 3,15 µ am entkalkten und 3,3 µ am nicht entkalkten Schnittpräparat gefunden. Sie entsprechen einem Kernvolumen von 16,5 cb µ bzw. 18,8 cb µ. Für das Ausstrichpräparat zeigte sich, daß 5 Maxima auftraten, deren Gipfelhöhen von der kleinsten Kernklasse K 1/8 mit 5 µ Durchmesser = 65,4 cb µ langsam abnahmen.

Die Kernklasse K 1/8 = 64,5 cb µ entsprach der des Schnittpräparates mit dem Durchmesser 3,15 µ bzw. 3,3 µ. Sie wurden

dem Kern des orthochromatischen Erythroblasten zugeordnet. Nach der Differenzierung der Zellen (Methode HITTMAIR) konnten 5 Stadien der Erythropoese angenommen werden.

Bez. der Zelle:	JAKOBJs Kernsymbol:	% i.Knochenmark
basophiler Erythroblast	K 2	1
Proerythroblast	K 1	2
basophil-polychrom. Erythroblast	K 1/2	8
oxyphil-polychrom. "	K 1/4	13
orthochromatischer "	K 1/8	22

Aus den Untersuchungen glaubte LEIBETSEDER für die Erythropoese einen Entwicklungsmodus allein aus heteroplastischen Mitosen ableiten zu können. Er folgerte, daß der basophile Erythroblast mit seinem relativ großen Kern 4 Karyokinesen durchmacht, wobei sich der Kern jedes Mal halbiert, bis er zum ortochromatischen Erythroblasten wird, aus dem sich unter Kernausstoßung der Erythrozyt entwickelt. Während dieser 4 Teilungen, die auch als Sukzedanteilung bezeichnet werden, tritt ein Strukturwandel innerhalb des Protoplasmas auf. Dieses reichert sich in den einzelnen Phasen zunehmend mit Hämoglobin an, wodurch die Oxyphilie zunimmt. Der Kern wird in gleichem Maße dichter und pyknotischer. Damit stellt sich LEIBETSEDER im Gegensatz zu der u.a. von ROHR vertretenen Auffassung, wonach die Teilung der Zellen sowohl homoplastisch als auch heteroplastisch abläuft. Eine Stützung seiner Hypothese glaubt er durch die festgestellten Häufigkeitszahlen der einzelnen Stadien im Mark zu sehen, die sich etwa wie 1 : 2 verhalten. Eine Ausnahme bildet der Sprung von 1 : 4 vom Proerythroblasten zum basophilen polychromatischen Erythroblasten, was durch die unregelmäßige Kernform dieser Klasse erklärbar sein könnte, wodurch nur wenige Zellen den Bedingungen für eine Kernvolumenberechnung entsprächen.

WOLFERS (1951) benutzte zu seinen Messungen das Leitzsche Prismenzeichengerät und untersuchte damit 2000 Zellen je Ausstrich, wobei der größte und der kleinste Durchmesser nicht mehr als 14 % differieren durften. Für die graphische Darstellung kam

die Methode nach HINTZSCHE zur Anwendung. Er fand neben der Bestätigung der Ergebnisse von LEIBETSEDER Zwischengipfel, die ebenfalls der rhythmischen Verdoppelungsreihe nach JAKOBJ folgten. Er zog daraus den Schluß, daß bei Bedarf die Stammzellen der roten Reihe dadurch vermehrt werden können, daß sie in den ersten Vorstadien eine andere Teilungsart zwischenschieben, so daß neue Stammzellen entstehen. Diese Teilung müßte eine homoplastische sein.

SCHWARZ (1951) fand, daß unter pathologischen und normalen Bedingungen ein konstantes Verhältnis zwischen Proerythroblasten und den übrigen Erythroblasten besteht (1 : 19 bis 1 : 22,5). Außerdem befanden sich 10mal mehr Proerythroblasten in Teilung als andere Erythrocytenvorstufen (20 % : 2 %). SCHWARZ folgerte daraus, daß die Vermehrungsteilung sich hauptsächlich im Proerythroblastenbereich abspielt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt 1952 LEIBETSEDER bei der karyometrischen Untersuchung des Knochenmarks unter dem Krankheitsbild der Eisenmangelanämie. An 50 Fällen findet LEIBETSEDER den höchsten Gipfel statt bei K 1/8 bei K 1/4 oder K 1/2. LEIBETSEDER erklärt diese Vermehrung der jungen Formen durch eine Mitosehemmung, die mit einer gestörten Hämoglobinbildung im Zusammenhang steht und zu pseudoregeneratorischem Mark führt. Bei anderen Anämien fand LEIBETSEDER eine Diskrepanz zwischen Kernvolumenkurve und morphologischer Differenzierung. Hier waren die frühen Vorstufen der Erythroblasten vermehrt und die reifen orthochromatischen Zellen in der Minderzahl. LEIBETSEDER schloß daraus auf eine normale Mitosetätigkeit, mit der die Hämoglobinbildung nicht Schritt hält. Die Störung liegt hier beim letzten Schritt der Erythropoese, bei der Entkernung, die erst erfolgt, wenn der Erythroblast einen bestimmten Sättigungsgrad mit Hämoglobin erreicht hat.

Den Versuch, die Erythropoese zeitlich und räumlich zu determinieren, unternahm WEICKER 1953. Die Möglichkeit dazu bot die pathologische Erythropoese des Kindes, die sich in 2 Syndromen äußert, der akuten Erythroblastopenie und der perniciösen Anämie des älteren Säuglings.

Beim ersten Syndrom kommt es für wenige Tage zum Sistieren der gesamten Erythropoese. Die Erythroblasten- und Kernmasse bleibt jedoch dadurch erhalten, daß die Proerythroblasten der K 2-Generation statt sich zu teilen ihre Volumina verdoppeln bis versechzehnfachen. Beim zweiten Syndrom kommt es nicht zu einer Reifungsstörung, dem "maturation arrest", sondern zu einer Störung der heteroplastischen Teilungsfolge. Statt dessen folgt eine fortlaufende homoplastische Regeneration der K 2-Generation Beide Syndrome lassen den Schluß zu, daß innerhalb eines Tages 1 bis 1 1/2 Erythroblastengenerationen durchlaufen werden. Als kürzeste Generationszeit sind 12 bis 23 Stunden anzunehmen. Aus den aufeinander folgenden heteroplastischen Mitosen und der dem Wahrscheinlichkeitsgesetz entsprechenden Erythroblastenkernverteilung schloß WEICKER weiter, daß das zeitliche Ende der Normoblastengeneration K 1/8 dem Abschluß der dieser Generation zeitlich vorausgehenden Erythroblastenstadien entspricht. Der Beginn der Karyokinese bei den Erythroblastenstadien fiel zeitlich mit dem Entkernungsvorgang des orthochromatischen Erythroblasten zusammen. In der Entkernung wird nicht ein willkürliches Ende des Zellreifungsvorganges gesehen, wie es bei der homoplastischen Mitose angenommen werden müßte, sondern ein "Mitoseäquivalent". Auch der Entkernungsvorgang ist zeitlich und räumlich determiniert. Für die Beurteilung der Erythropoese spielt nach WEICKER die Markpunktion eine besondere Rolle. Quantitative Verschiebungen besonders während der Anämien zwingen zur Annahme biologischer Gesetzmäßigkeiten. WEICKER gibt als Grundlage einer Beurteilung der Erythropoese 3 Kriterien an:

1. Differenzierung ihrer Einzelelemente nach Reifegraden.
2. Auszählung der Karyokinesen.
3. Ihre quantitative Beziehung zur gleichzeitig ausgezählten Granulozytenmenge.

WEICKERs Verdienst ist es, die heutige Anschauung der Gesetze über Erythroblastenteilung und Reifung am Menschen ausgearbeitet zu haben. Seine gemeinsam mit Mitarbeitern gewonnenen Erkenntnisse bei der zytologischen Untersuchung von rund 200 000 Zellen und Kernen im Normalmark und bei pathologischen Syndromen bestätigen das Volumenhalbierungsgesetz JAKOBJs, die

Erythroblastenmengenverdopnelung mit sich halbierender Kerngröße (LEIBETSEDER), die Konstanz der Kern-Plasma-Relation des Erythroblasten im streng basophilen Bereich K 2 bis K 1, und die gesetzmäßige Abweichung der Kernplasmarelation von der Grund-Relation der Proerythroblasten in den Erythroblasten-Generationen K 1 bis K 1/8.
Dadurch, daß die Verteilungskurve der Kernvolumina aller Erythroblasten gleichmäßig rhythmisch verläuft, schließt WEICKER auf eine Folge multipler Sukzedanteilungen der ursprünglichen Erythroblastenkernmasse.
Von den 5 gefundenen Erythroblastengenerationen teilen sich die 4 letzten sukzedan. WEICKER fordert auf Grund der Verteilungskurve der Erythroblasten die Kerngröße zur Basis einer international gültigen Nomenklatur zu machen, wie dies auch von ROHR vorgeschlagen wurde. Aus historischen und biologischen Gründen sollten aber die für alle Körperzellen gültigen Kernklassenbezeichnungen JAKOBJs beibehalten werden. Der Proerythroblast wird auf Grund seiner Größe zum K 2-Proerythroblasten und demnach die nachfolgenden Generationen zu K 1-, K 1/2-, K 1/4- und K 1/8-Erythroblasten.
Die von anderen Forschern wie ROHR u. ZUELZER angenommenen Teilungsmöglichkeiten, die vorwiegend als homoplastisch-karyokinetische oder nach WILTON auch als unregelmäßige gedeutet wurden, widersprechen nach WEICKER dem Kernvolumenverteilungsprinzip.

Aus der Gesamtverteilung der Erythroblastenkerne kann nach WEICKER die Frage nach der Stammzelle nicht beantwortet werden. Diese kann sich sowohl aus einer der Tochterzellen des Proerythroblasten reproduzieren, als auch aus dem Retikulum entstehen. Letztere Möglichkeit wird wohl eine Notfallfunktion darstellen, denn da das Retikulum der K 1 - Generation zugehört, müßten Übergangszellen zu K 2 zu finden sein, was aber nicht der Fall ist. In Parallele zu den Reifeteilungen bei der Spermiogenese in karyovolumetrischer und biologischer Hinsicht, hält WEICKER die hemi-homoplastische Teilung für die Proerythroblasten des Normalmarks für die Lösung des Stammzellenproblems: Die nicht zur homoplastischen Reproduktion bestimmten K 1 Erythroblasten teilen sich dreimal sukzedan hintereinander. Er

bezeichnet diese Teilungen als "sukzedane Reifeteilungen". Die dazu vergleichbaren Cytoplasmaverteilungskurven sind nicht fünfgipfelig, sondern weisen 3 Maxima auf. Dies erklärt THORELL mit der Ausscheidung der Stammzell-Cytoplasmamasse während der Erythroblastengenerationsfolge. An ihre Stelle wird überschießend Hb-Cytoplasma eingebaut. Außerdem verschiebt sich die Kern-Plasma-Relation mit fortschreitender Reife der Erythroblasten zu Gunsten des Cytoplasmas. Während fast alle Zellen des tierischen und menschlichen Organismus die Erhaltung ihrer Art anstreben (status quo ante), müssen die Zellen der Erythropoese und der Spermiogenese auf Grund ihrer Funktion einen "Status quo post" annehmen. Dem wird die multiple Sukzedan- oder Reifeteilung gerecht. Die Verschiebung der Kernplasmarelationen zu Gunsten des Cytoplasmas ist eine reproduzierbare Größe und kann in einem bestimmten Verhältnis zur Hämoglobinisierung gesehen werden. Mit dem Gesetz der dreifachen Sukzedanteilungen in Zusammenhang gebracht, kann nach WEICKER auf den Reifungsgrad der Zelle in meßbaren Größen geschlossen werden, die unabhängig von subjektiver Beurteilung wie z.B. der nach dem Grad der Farbtingierung ist.

Die Erhaltung des Stammzellenbestandes und die Erhaltung des Nachschubes der Erythroblasten scheinen nach WEICKER zwei sich ausschließende cytologische Prinzipien zu sein. Die Erhaltung bedeutet Konstanz infolge homoplastischer Regeneration, während die Erythrocytenbildung Verlust der Regenerationsfähigkeit infolge mehrerer Reifeteilungen einschließt. Es muß trotzdem angenommen werden, daß sich zu Anfang der Entwicklung beide Möglichkeiten vollziehen, da bei kontinuierlicher homoplastischer Regeneration des Proerythroblasten K 2 niemals K 1/2-Zellen entstehen könnten, wenn beide Tochterzellen wieder K 2-Zellen würden. Bei einer vollständigen Sukzedanteilung hingegen würden aus der K 2-Zelle 2 K 1-Zellen entstehen, aus denen dann vier K 1/2-Zellen hervorgehen würden.

Die gleichen Folgerungen müßten auch für die Reticulumzelle erhoben werden. Da 90 % aller Markzellen Reticulumzellen sein müßten, um während des ganzen Lebens in einem Differenzierungsakt Proerythroblasten zu bilden, muß diese Hypothese verworfen

werden. So bietet sich die Möglichkeit der hemi-homoplastischen Teilung entweder der Reticulumzellen oder der Proerythroblasten als Lösung des Problems an. Bei der hemi-homoplastischen Teilung der Reticulumzelle wäre zu erwarten, daß die Mengenverteilung der Zellen innerhalb der Erythropoese (gleiche Generationszeiten vorausgesetzt) sich umgekehrt proportional zum Kernvolumen verhält. K 2 : K 1 : K 1/2 : K 1/4 : K 1/8 = 1 : 2 : 4 : 8 : 16. Für die hemi-homoplastische Teilung im Proerythroblastenbereich wäre zunächst eine Verteilung von 1 : 2 : 4 : 8 zu erwarten. Eine der Tochterzellen K 1 ist nach WEICKER jedoch potentiell wieder K 2-Zelle. Sie muß aber unter Berücksichtigung ihrer Wachstumszeit als K 1 ausgezählt werden bis sie K 1/4 erreicht hat. Wird für diesen Abschnitt der vierte Teil der Gesamtgenerationszeit des Proerythroblasten gesetzt, ergibt sich eine korrigierte Verteilung: K 2 : K 1 : K 1/2 : K 1/4 : K 1/8 = 0,75 : 1,25 : 2 : 4 : 8.

WEICKER (1956) versucht an 3 theoretisch aufgestellten Erythroblastenverteilungskurven, die sich durch unterschiedlich breite Streuung der Einzelklassen unterscheiden, eine Entscheidung über diese Frage herbeizuführen. Die Differenz ist jedoch so klein, daß auch dieser Versuch unbefriedigend ist. Die theoretischen Kurven haben mit der tatsächlichen so viel Ähnlichkeit, daß beide Teilungsmethoden angenommen werden können. Die Lösung dieses Problems bringt die Zuhilfenahme des von SCHWARZ gefundenen Proerythroblasten-Erythroblastenquotienten, der im normalen Bereich bei 1 : 19 bis 1 : 22,5 liegt. Für die Teilung der Reticulumzelle mit anschließenden 4 sukzedanen Reifeteilungen würde er 1 : (2 + 4 + 8 + 16) = 30 lauten, für die Teilung im Proerythroblastenbereich jedoch 0,75 : (1,25 + 2 + 4 + 8) = 1 : 20, was den Feststellungen von SCHWARZ entspricht.

SCHRANK versuchte 1964 durch Messungen an 6000 Kernen der Erythroblasten des Hundes festzustellen, ob ähnliche Erkenntnisse, wie sie LEIBETSEDER für die Erythropoese des Menschen gewonnen hatte, auch für diese Tierart gelten.

Die von SCHRANK aufgestellten Kurven weisen zwar, abgesehen von einem kleinen Zwischengipfel am Ende der Verteilung, ebenfalls fünf Gipfel auf, jedoch entsprechen die Höhen der Maxima nicht den Verhältnissen beim Menschen. Nicht die Kernklasse K 1/8 umfaßt die meisten Meßwerte, sondern die Klasse K 1/4 bzw. K 1/2. SCHRANK hält es für möglich, daß beim Hund schon regulär, besonders jedoch bei verstärkter Anforderung an die Erythropoese der definitive Erythrocyt nicht aus dem Normoblasten der Kernklasse K 1/8 entsteht, sondern aus einer vorangehenden Entwicklungsstufe der Erythroblasten (s.a.NIEPAGE, RÜDIGER und SCHRANK). Damit würde der Befund von SINNIG (1961) übereinstimmen, wonach bei Hunden mit Anämie häufiger Erythrocyten mit großen Durchmessern auftreten. Ebenso ließe sich die variable Lokalisation der Regelklassen deuten.

III. Eigene Untersuchungen.

a) Material und Methode:

Zur Untersuchung kamen Knochenmarkspraparate, die von 7 etwa 10 Monate alten veredelten Landschweinen (ca. 75 kg) bei der Schlachtung gewonnen waren. Etwa 10 - 15 Minuten nach dem Töten wurde am gespaltenen Tierkörper mit einer Zange etwas rotes Knochenmark aus dem Sternum oder einem Lendenwirbel entnommen und auf Objektträger ausgetupft. Die getrockneten Präparate wurden nach PAPPENHEIM gefärbt. -
Unter dem Mikroskop (Ölimmersion) bieten die kernhaltigen Erythrocytenvorstufen das folgende Bild:
Der Proerythroblast ist die größte Erythrocytenvorstufe. Der Kern ist rund und bläulich-rot gefärbt. Das Zytoplasma umgibt ihn in einem gleichmäßig breiten tiefblauen Saum. Das Chromatin beginnt sich in Strängen anzuordnen, zwischen denen sich hellere Lücken erkennen lassen (Karyoplasma).
Der basophile Erythroblast ist etwas kleiner. Das Zytoplasma umgibt den Kern, dessen Chromatin in Form grober Stränge in rötlichem Farbton angeordnet ist, mit einem basophilen Saum. Dazwischen liegen hellere Bezirke. Die Chromatinstruktur im Kern des polychromatischen Erythroblasten ist noch gröber, während er an Größe verloren hat. Die Kernplasmarelation ist zu Gunsten des Plasmas verschoben. Durch fortschreitende Ausreifung ist es nicht mehr rein basophil sondern grau-blau. Der Normoblast schließlich hat etwa die Größe eines roten Blutkörperchens. Der Kern ist oft exzentrisch gelegen, sein Chromatin hat sich noch stärker verdichtet. Die Kernkontur kann gebuchtet oder gezackt sein, der Kern ist zu einem blauschwarzen Gebilde zusammengeschrumpft. Das Zytoplasma zeigt eine eosinophile Farbaffinität.

Bestimmung des Kernvolumens:

Zur Messung der Erythroblastenkerne wurde das Okularschraubenmikrometer (Zeiß, Jena) verwendet. Ausgemessen wurden die Kerne aller Zellen der Erythropoese innerhalb eines Gesichtsfeldes.

Für die Berechnung des Kernvolumens wurden die Zellkerne als Rotationsellipsoide aufgefaßt: $V = 4/3 \pi r^2 R$
Werden statt der Radien die Durchmesser eingeführt, so ergibt sich für das Volumen: $V = 0{,}52\ d^2 D$.
An jedem Zellkern wurde der größte Durchmesser (D, Rotationsache) und der senkrecht dazu stehende Durchmesser d gemessen.

Durch Vergleich mit einem Objektmikrometer ergab sich für einen Teilstrich des Okularmikrometers die Strecke 0,111 µ.
Im einzelnen wurden bestimmt

von Präparat	A	345	Zellkerne
	B	198	"
	D	299	"
	G	841	"
	K	549	"
	8	447	"
	9	300	"
insgesamt		2979	Zellkerne

b) Die Darstellungsweise der Ergebnisse:

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte nach der Methode von HINTZSCHE, die bereits kurz erwähnt wurde. Danach werden die Meßwerte nicht in gleichgroße Klassen eingeteilt, sondern in Klassen, die den Wachstumsschritten der Kernvolumina von Zellen des gleichen zytologischen Stammes analog sind.
Nach HINTZSCHE werden auf der Abszisse die Mittelwerte der Kernvolumina der einzelnen Zelltypen, die sich nach dem JAKOBJschen Gesetz wie 1 : 2 : 4 usw. verhalten, in gleichem Abstand voneinander aufgetragen, d.h. logarithmisch (Abb.1 A,B). Die bei der üblichen Häufigkeitsverteilung arithmetische Abszisse wird nach HINTZSCHE in der Weise zusammengefaßt wie es Abb.1 darstellt.

Wie man sieht, ist der Klassenumfang der zu B gehörigen Kernvolumina doppelt so groß wie der für die Kerne der Zellgruppe A vorgegebene. Dadurch findet die mit der Größe der gemessenen Objekte absolut zunehmende Streuung ihre Berücksichtigung.

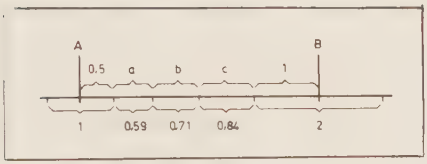

Abb.1: Abszisseneinteilung nach HINTZSCHE.

Zwischen diese sog. Hauptklassen werden 3 kleinere Zwischenklassen eingeführt (a, b, c), deren Breite in bestimmtem, auf die Hauptklassen bezogenen Verhältnis zunimmt.+)
Wenn sich 0,5 : a = a : b = b : c = c : 1 verhält, so ergibt sich:

$$a = \frac{c \cdot \sqrt{2}}{2} = 0{,}59$$

$$b = \frac{\sqrt{2}}{2} = 0{,}71$$

$$c = \frac{\sqrt[4]{2^3}}{2} = 0{,}84$$

Die Häufigkeiten dieser in der angegebenen Weise abgegrenzten Klassen werden bei der Abszissenteilung nach HINTZSCHE in gleichem Abstand voneinander als Säulen dargestellt. Es ist üblich, die Gipfelpunkte der Säulen miteinander zu verbinden, so daß ein Kurvenzug entsteht.

+)Die Mitteilung von HINTZSCHE (1945) ist insofern nicht eindeutig, als im Text die Streckenverhältnisse 0,5 : a = a : b = b : c = c : 1,0 angegeben sind, den berechneten Werten für a,b und c jedoch die Verhältnisse 1,0 : a = a : b = b : c = c : 2,0 zugrundegelegt sind. Da nur die im Text angegebenen Verhältnisse zu deutlich hervortretenden Gipfeln führen, wurden die Werte für a,b und c aus diesen berechnet.

Bei dieser Darstellung wird den Kernvolumina, die dem Kernvolumenmittelwert einer Zellgruppe entsprechen oder nahestehen im voraus ein breiterer Klassenumfang zugebilligt (Hauptklasse) als den Zwischenklassen. Wenn die Gesamtheit der gemessenen Kerne nur Zellen zugehören kann, die miteinander verwandt sind und daher dem JAKOBJschen Gesetz folgen, wie es bei den von mir ausschließlich gemessenen Zellen der Erythropoese der Fall ist, so ist zu erwarten, daß bei der Darstellung nach HINTZSCHE über den Hauptklassen Gipfel entstehen. Je größer allerdings die Streuung der Kernvolumina ist, desto mehr werden außerdem die Zwischenklassen besetzt sein.

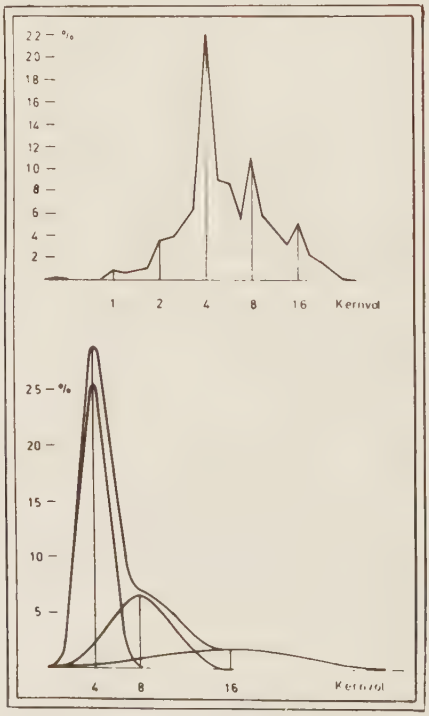

Abb.2: Eine theoretische Häufigkeitsverteilung, die dem JAKOBJschen Gesetz folgt, arithmetisch und als HINTZSCHE-Verteilung dargestellt.

In Abb.2 sind arithmetische und HINTZSCHE-Verteilung einander gegenübergestellt (NIEPAGE). Dabei wurde eine im Sinne des JAKOBJschen Gesetzes ideale Häufigkeitsverteilung zugrundegelegt. Sie setzt sich zusammen aus 3 Normalverteilungen, deren Mittelwerte sich wie 1 : 2 : 4 und deren Flächeninhalte sich wie 4 : 2 : 1 verhalten. Damit ist dem JAKOBJschen Gesetz von der Halbierung der Kernvolumina bei der Zellteilung und der daraus resultierenden Verdoppelung der Anzahl der Zellkerne entsprochen. Außerdem wurde die Standardabweichung von Normalverteilung zu Normalverteilung verdoppelt.
Aus den 3 Normalverteilungen ergibt sich durch Summation der Häufigkeiten die darübergezeichnete Interferenzkurve. Diese Kurve kann theoretisch als Häufigkeitsverteilung von idealen Meßergebnissen an Kernvolumina, die dem JAKOBJschen Gesetz folgen, aufgefaßt werden. Wird ihr eine Klasseneinteilung zugrundegelegt (hier 0,2), so läßt sich eine "Urliste" berechnen, indem man für jede Klasse die darüber zur Verfügung stehende Fläche unter der Interferenzkurve als "Zahl der Meßwerte" für die betreffende Größenklasse bestimmt.
Auf Grund dieser "Urliste" kann die arithmetische Mischverteilung (Interferenzkurve) in eine HINTZSCHE-Verteilung umgeformt werden. Anhand ihrer Abbildung lassen sich einige Grundsätze für die Deutung von HINTZSCHE-Verteilungen veranschaulichen.

Über den Mittelwerten 4, 8 und 16 erscheinen deutliche Maxima. Das ist der Vorteil dieses Verteilungsschemas. Zwar ließen sich bei der hier verwendeten arithmetischen Mischverteilung die zugrundeliegenden Normalverteilungen graphisch noch leicht herausfinden, bei empirischem Material sind die Verhältnisse jedoch in der Regel undeutlich, hier bewährt sich die Verteilung nach HINTZSCHE.
Das Höhenverhältnis der Ordinaten über 4, 8 bzw. 16 gibt das Häufigkeitsverhältnis, das den Ausgang bildete, nur ungefähr wieder (4,4 : 2,1 : 1). Außerdem erkennt man, daß sich bei der Häufigkeitsverteilung nach HINTZSCHE vor dem Wert 4 noch zwei

weitere Häufungsstellen, bei 2 und bei 1, hervorheben. Aus der Zahl der Gipfel einer HINTZSCHE-Verteilung darf also nicht ohne weiteres auf die Zahl der zugrundeliegenden Normalverteilungen geschlossen werden. Vielmehr entstehen infolge der zu den kleineren Werten hin immer enger werdenden Klassen um so mehr Gipfel an den dafür vorgesehenen Stellen, je größer die Streuung ist. Schließlich zeigt die Darstellung nach HINTZSCHE ungleichmäßig abnehmende Häufigkeiten zwischen 4 und 8. Die scheinbare Unregelmäßigkeit kommt zustande durch Überlagerung relativ großer Flächen im Bereich zwischen 5,2 und 6,0. Man erkennt daraus, daß solche Unregelmäßigkeit auch bei optimalem Ausgangsmaterial entstehen kann, bedingt durch die Streuung der Normalverteilungen.

Um das Verfahren nach HINTZSCHE anwenden zu können, muß der Mittelwert einer Hauptklasse bekannt sein. Man kann ihn nach WILFLINGSEDER als das geometrische Mittel aus dem am dichtesten besetzten Abschnitt der arithmetischen Häufigkeitsverteilung ermitteln:

$$G = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 \dots x_n}$$

$$\log G = \frac{1}{n} (\log x_1 + \log x_2 + \dots \log x_n)$$

wobei n = Anzahl der Kernvolumina
x = Kernvolumen (Meßwert)
ist.

Im nachfolgenden Rechenbeispiel aus eigenen Untersuchungen ergibt sich aus den Werten von 45 - 75

$$G = 58$$

Aus der so gefundenen Klassenmitte werden durch Teilung bzw. durch Multiplikation die anderen Klassenmitten bestimmt, die die Fußpunkte unter den Gipfeln bezeichnen.

Hauptklassenmitten:

7,25
14,5
29,0
58,0
116,0
232,0
464,0
928,0

Um einen Faktor für die Berechnung der Teilabschnitte zu gewinnen, wird aus dem Teilabschnitt der Abb.1 die Summe gebildet.

$\overline{AB} = 0,5 + 0,59 + 0,71 + 0,84 + 1,00 = 3,64$

Allgemein ausgedrückt ist in dem Abstand zwischen zwei Hauptklassenmitten die Strecke 3,64 n mal enthalten.

Für $\overline{AB}$ gilt:

$$\overline{AB} = n \cdot 3,64$$

$$n = \frac{\overline{AB}}{3,64}$$

$$\overline{AB} = B-A$$

$$B = 2\,A$$

$$\overline{AB} = 2\,A - A = A$$

$$n = \frac{A}{3,64} = 0,275\,A$$

So ergeben sich für die Teilstücke die Proportionswerte:

0,5 x 0,275 A = 0,138 A
0,59 x 0,275 A = 0,163 A
0,71 x 0,275 A = 0,194 A
0,84 x 0,275 A = 0,231 A
1,00 x 0,275 A = 0,275 A

Für den nächsten Abszissenabschnitt ist entsprechend B einzusetzen usw.

Bezogen auf obiges Rechenbeispiel folgt daraus:

7,25	x	0,138	=	0,9
	x	0,163	=	1,2
	x	0,194	=	1,4
	x	0,231	=	1,7
	x	0,275	=	2,0
14,5	x	0,138	=	2,0
	x	0,163	=	2,4
	x	0,194	=	2,8
	x	0,231	=	3,4
	x	0,275	=	4,0
29,0	x	0,138	=	4,0
	x	0,163	=	4,7
	x	0,194	=	5,6
	x	0,231	=	6,7
	x	0,275	=	8,0
58,0	x	0,138	=	8,0
	x	0,163	=	9,5
	x	0,194	=	11,2
	x	0,231	=	13,4
	x	0,275	=	16,0

usw.

Die oberen Klassengrenzen ergeben sich dann durch Summierung zum Klassenmittenwert der darunter liegenden Hauptklasse.

7,25	+	0,9	=	8,2	
	+	1,2	=	9,4	
	+	1,4	=	10,8	
	+	1,7	=	12,5	
	+	2,0	=	(14,5)	Klassenmitte
14,5	+	2,0	=	16,5	
	+	2,4	=	18,9	
	+	2,8	=	21,7	
	+	3,4	=	25,0	
	+	4,0	=	(29,0)	Klassenmitte
29,0	+	4,0	=	33,0	
	+	4,7	=	37,7	
	+	5,6	=	43,3	
	+	6,7	=	50,0	
	+	8,0	=	(58,0)	Klassenmitte
58,0	+	8,0	=	66,0	
	+	9,5	=	75,5	
	+	11,2	=	86,7	
	+	13,4	=	100,1	
	+	16,0	=	(116,1)	usw.

IV. Bearbeitung und Besprechung der Befunde:

Die Urliste der aus den Messungen der Durchmesser bestimmten Kernvolumina ist, geordnet als arithmetische Verteilung des Gesamtmaterials, bei der die Klassifizierung auf der Meßgenauigkeit beruht (1 Teilstrich des Okularmikrometers), in Tabelle 1 wiedergegeben.
Eine arithmetische Häufigkeitsverteilung mit der Klassenbreite 25 zeigt Abb.3.

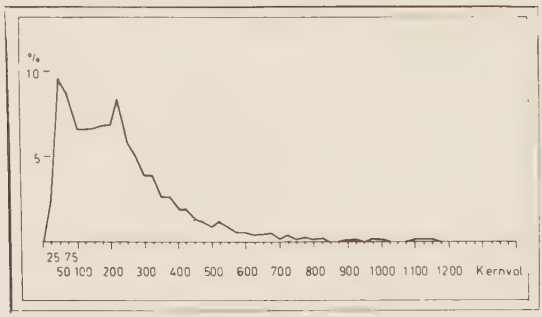

Abb.3: Arithmetische Häufigkeitsverteilung der Kernvolumina des untersuchten Gesamtmaterials (n = 2979).

Diese Darstellung gibt die Verteilung des Gesamtmaterials nur in großen Zügen wieder. Es ergibt sich bei dieser groben Klasseneinteilung im wesentlichen ein Bild, wie man es in der Regel findet, wenn Kernvolumina einer Zellart, die verschiedenen Zellgenerationen angehören, dargestellt werden: Ein steil ansteigender Gipfel, dem ein allmählicher Abfall der Häufigkeiten folgt.
Auffällig ist hier allerdings der spitze Gipfel über der Klasse 201 - 225. Geht man davon aus, daß dieser Gipfel den Mittelwert

einer Hauptklasse repräsentiert und setzt die Klassenmitte mit 212 an, so ergeben sich als Erwartungswerte für die niedrigeren Hauptklassen durch Zweiteilung 212 : 2 = 106; 106 : 2 = 53; 53 : 2 = 26,5: als höhere Hauptklassen entsprechend 212 x 2 = 424: 424 x 2 = 848. Die dargestellte Verteilung läßt allenfalls im Bereich 51 - 75 eine der Hauptklasse 53 entsprechende Häufigkeit der Werte erkennen. An den Stellen der übrigen Hauptklassen ist aus der Verteilungskurve keine besondere Häufung der Meßwerte zu entnehmen.

Bei der Bearbeitung der Meßergebnisse nach dem Verfahren von HINTZSCHE wurden zuerst nur die Kernvolumina von Fall G, für den die meisten Werte vorlagen, verwendet. Abb.4 zeigt den wesentlichen Ausschnitt aus der arithmetischen Häufigkeitsverteilung von Fall G mit der Klassenbreite 1.

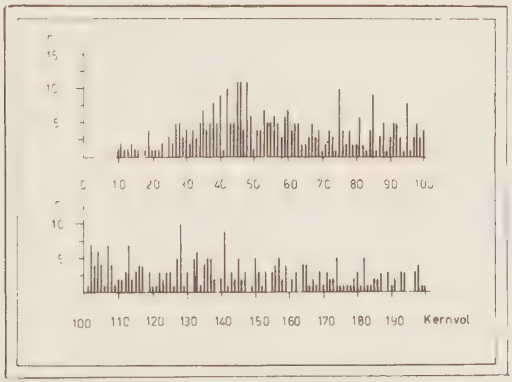

Abb.4: Arithmetische Häufigkeitsverteilung der Kernvolumina von Fall G
Klassenumfang 1 (Ausschnitt).

Im vorderen Abschnitt, zwischen 20 und 70, verhalten sich die Häufigkeiten annähernd nach Art einer Normalverteilung. Das Maximum könnte bei 45 liegen. Wird auf diesen Wert eine HINTZSCHE-Verteilung aufgebaut, so ergibt sich das Bild der Abb.5.

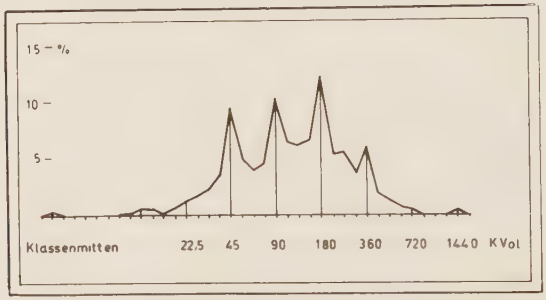

Abb.5: HINTZSCHE-Verteilung der Kernvolumina von Fall G. Ausgangswert Klassenmitte 45 (n = 841).

Dabei treten an den vorgeschriebenen Stellen eindeutige Maxima auf, die Häufigkeiten dazwischen sind niedrig. Lediglich zwischen 180 und 360 markiert sich ein kleiner Zwischengipfel.

Eine Interpretation dieser Darstellung ist nur sinnvoll, wenn feststeht, daß die Häufigkeit im Bereich 45 tatsächlich dem Maximum der Verteilung der Kernvolumina einer Zellgeneration entspricht. Von dieser ist anzunehmen, daß sie normal verteilte Werte liefert. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß relativ große Häufigkeiten und auch Gipfel der Interferenzkurve durch Überlagerung der Häufigkeiten benachbarter Normalverteilungen entstanden sind. In solchem Fall darf die maximale Häufigkeit nicht als Mittelwert einer Normalverteilung aufgefaßt werden. Hinzu kommt, daß bei einer begrenzten Zahl von Meßwerten (hier n = 841) der Zufall einen großen Spielraum hat.

Als nächstes wurde das Material deshalb vergrößert, indem sämtliche vorhandenen Werte nach der gleichen HINTZSCHE-Verteilung geordnet wurden (Abb.6).

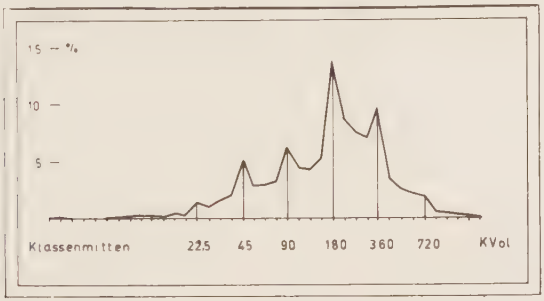

Abb.6: HINTZSCHE-Verteilung der Kernvolumina aller gemessenen Werte. Ausgangswert Klassenmitte 45 (n = 2979).

Auch dabei ergibt sich eine regelmäßig gebaute Häufigkeitsverteilung. Sie unterscheidet sich von der vorigen durch die Höhe der Gipfel, jedoch ist das Prinzip insofern erhalten, als die Höhen der Gipfel von beiden Seiten her zu 180 hin zunehmen. Der Zwischengipfel zwischen 180 und 360 tritt bei der Zusammenfassung des Gesamtmaterials nicht mehr in Erscheinung.
Man könnte fragen, ob es zulässig ist, Kernvolumenwerte, die von verschiedenen Individuen stammen, zusammenzuwerfen. Die weitgehende Übereinstimmung der Abbildungen 5 und 6 spricht zugunsten dieses Verfahrens. Es ist nicht wahrscheinlich, daß individuelle Unterschiede bei der relativ groben Klassifizierung der HINTZSCHE-Methode noch ins Gewicht fallen. Es ist allgemein üblich, Werte für die Größe von Zellen, z.B. Erythrocyten, als typisch für die Tierart anzugeben, weil sich nicht gezeigt hat, daß der individuelle Variationsbereich wesentlich geringer ist

als der für eine Gesamtheit von Tieren der gleichen Art angegebene.
Die hier gezeigten Darstellungen der Erythroblastenkernvolumina von Schweinen unterscheiden sich in Bezug auf die Höhe der Gipfel beträchtlich von der HINTZSCHE-Verteilung, die für die Volumina der Erythroblastenkerne des Menschen angegeben wird. Hier ist stets der erste Gipfel über den kleinen Kernvolumina am höchsten und die übrigen nehmen in bestimmtem Verhältnis ab, wie es z.B. Abb.7 zeigt.

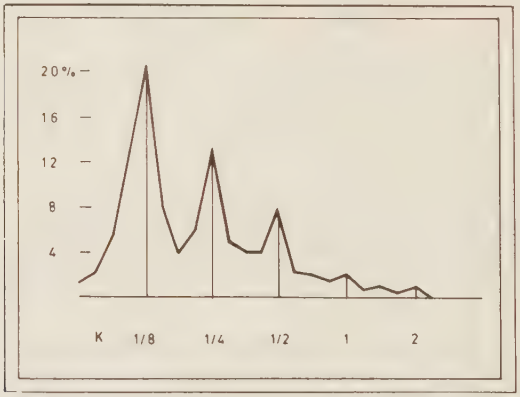

Abb.7: HINTZSCHE-Verteilung für die Volumina der Erythroblastenkerne des Menschen (nach LEIBETSEDER).

Diese Verhältnisse beim Menschen machen es leichter, die Ausgangs-Hauptklasse für die Konstruktion der HINTZSCHE-Verteilung zu bestimmen. Wenn die Häufigkeit einer Kernklasse mit kleinem Volumen und dementsprechend absolut geringer Streuung sehr groß ist, kann man sicher sein, daß der Gipfel dieser Kerngruppe in der arithmetischen Verteilung das Maximum der

Normalverteilung eben dieser Kernklasse kennzeichnet. Der Wert kann aus der arithmetischen Häufigkeitsverteilung abgelesen werden oder, wie es WILFLINGSEDER (1948) vorschlägt, als geometrisches Mittel aus dem am dichtesten besetzten Abschnitt der arithmetischen Verteilung berechnet werden.
Ist dagegen, wie es beim Schwein der Fall ist, über den niedrigen Volumenwerten ein hoher Gipfel nicht ausgeprägt, so bleibt die Bestimmung der Ausgangs-Hauptklasse unsicher. Auch die Berechnung über das geometrische Mittel hilft nicht weiter, weil der Abszissenbereich, den man der Berechnung zugrundelegen will, nur willkürlich abgegrenzt werden kann.
Um zu prüfen, ob die HINTZSCHE-Verteilung, die auf der Hauptklasse 45 beruht, die einzige ist, die der theoretischen "Idealverteilung" nahekommt, wurden systematisch auch HINTZSCHE-Verteilungen auf andere Hauptklassen aufgebaut. Wegen des JAKOBJschen Gesetzes ist es dazu nur erforderlich, die Abszissenwerte zwischen zwei Hauptklassen durchzuprobieren. Die Verteilung auf der Grundlage von z.B. 30 ist identisch mit derjenigen auf der Basis 60 usw. Es wurden deshalb 15 HINTZSCHE-Verteilungen berechnet, deren Ausgangswerte jeweils um 2 differierten, also 30, 32, 34 ... usw. bis 58 als Grundlagen gewählt.
Auf die Darstellung im einzelnen soll aus Raumgründen verzichtet werden. Als Beispiel dafür, daß bei diesem Verfahren nicht nur regelmäßig gebaute HINTZSCHE-Verteilungen entstehen, sondern auch unregelmäßige, soll die Abb.8 dienen. Auf der Grundlage 32 ist der Gipfel über 32 nicht hervorgehoben, außerdem treten 2 Zwischengipfel auf (zwischen 64 und 128, und zwischen 256 und 512). Bei der Verwendung von 40 als Ausgang sind 3 Zwischengipfel vorhanden. Je nachdem in welcher Häufigkeit bestimmte Kernvolumengrößen aus dem Vorrat an gemessenen Kernen zur Verfügung stehen, läßt die in der beschriebenen Weise durch Veränderung des Ausgangswertes rasterähnlich über die arithmetische Verteilung hinweggeschobene HINTZSCHE-Verteilung mehr oder weniger ausgeprägte Gipfel an den dafür vorgesehenen Stellen entstehen. Zwischengipfel können dabei nicht nur, wie in Abb.2 gezeigt

wurde, durch Überlagerung von Häufigkeiten benachbarter Normalverteilungen zustandekommen, sondern auch dadurch, daß das "Raster" nicht auf die in dem empirischen Material vorhandenen besonderen Häufungsstellen ausgerichtet ist.

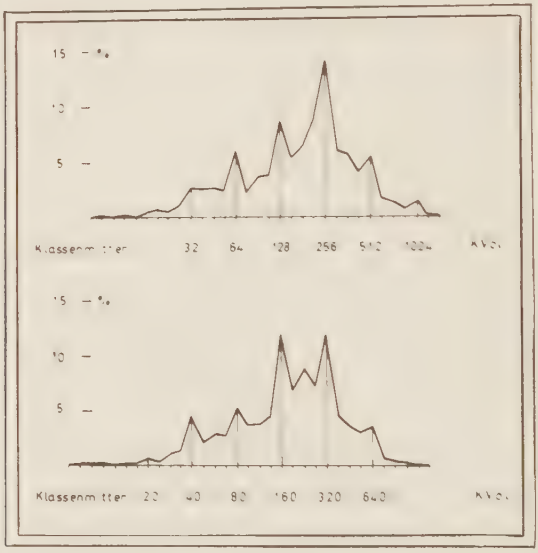

Abb.8: HINTZSCHE-Verteilungen aufgebaut auf die Klassenmitten 32 und 40 (n = 2979).

Bei der Auswahl der besten HINTZSCHE-Verteilung kann also als Kriterium für die richtige Bestimmung des Ausgangswertes die Regelmäßigkeit der Verteilung, d.h. das Fehlen von deutlichen Zwischengipfeln dienen.
Ein weiteres Merkmal bietet das Höhenverhältnis der Gipfel. Nach dem Teilungsmechanismus der Zellen ist zu erwarten, daß jeweils die im Volumen halbierten Kerne in der doppelten Anzahl

auftreten (JAKOBJ). Dies setzt freilich gleiche Generationszeit der einzelnen Zellstufen voraus. Beim Menschen ergibt sich in etwa diese Proportion mit Ausnahme des Mengenverhältnisses zwischen K 2 und K 1, das von WEICKER (s.Literatur) näher untersucht wurde. Aus den Untersuchungen von SCHRANK an Erythroblastenkernen des Hundes geht hervor, daß offenbar bei dieser Tierart eine Entkernung nicht nur der kleinsten Normoblasten vorkommt, sondern daß, insbesondere bei gesteigerter Erythropoese, auch auf früheren Stufen eine Entkernung auftreten kann. Für manche Anämien des Menschen wurde ähnliches beschrieben (WEICKER 1954). Unter diesen Bedingungen entsprechen im vorderen Abschnitt der HINTZSCHE-Verteilung die Höhenverhältnisse natürlich nicht der Proportion 1 : 2.
Die niedrigen Gipfel über den kleinen Kernvolumina beim Schwein sprechen dafür, daß hier im Prinzip ähnliche Verhältnisse vorliegen wie beim Hund. Man wird jedoch erwarten können, daß bei den frühen Vorstufen das geforderte Mengenverhältnis 1 : 2 in Erscheinung tritt. Demnach wird die richtige HINTZSCHE-Verteilung diejenige sein, die möglichst regelmäßig gebaut ist und dazu bei den frühen Vorstufen der Erythrocyten die Verdoppelung der Häufigkeit im Verlauf der Volumenhalbierung befriedigend wiedergibt.
Von den 15 untersuchten HINTZSCHE-Verteilungen wurde jeweils die Anzahl der Meßwerte, die dem höchsten Gipfel zugrundelag, geteilt durch die Anzahl der Kernvolumina, die den benachbarten Gipfel der nächst-größeren Kernklasse ausmachte. Dabei zeigte sich, daß das Verhältnis bei den auf 50 bzw. 52 aufgebauten Verteilungen dem Verhältnis 2 : 1 am nächsten kam (1,98 : 1 bzw. 2,22 : 1). Beide Verteilungen sind in Abb.9 einander gegenübergestellt.

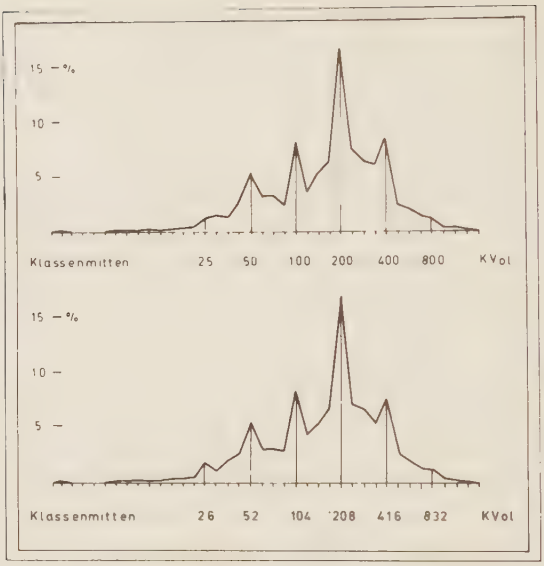

Abb.9: HINTZSCHE-Verteilungen aufgebaut auf die Klassenmitten 50 und 52 (n = 2979).

Die HINTZSCHE-Verteilung auf der Grundlage 50 ist nicht ganz regelmäßig gebaut. Der Gipfel über 25 markiert sich nicht, außerdem befindet sich ein Zwischengipfel zwischen 50 und 100. Die Verteilung auf der Basis 52 befriedigt in bezug auf die Regelmäßigkeit mehr; das Höhenverhältnis ist jedoch mit 2,22 : 1 weiter von 2 : 1 entfernt als das der 50er Einteilung.

Wird als Ausgangs-Hauptklasse dagegen 51 gewählt (Abb.10), so sind die beiden oben genannten Forderungen weitgehend erfüllt.

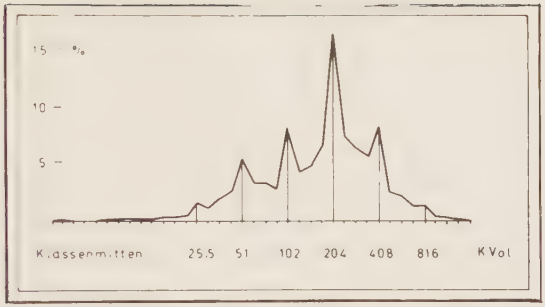

Abb.10: HINTZSCHE-Verteilung aufgebaut auf der Klassenmitte 51 (n = 2979).

Zwischengipfel sind nicht deutlich und das Höhenverhältnis der Gipfel über 204 und 408 entspricht mit 2,01 : 1 dem geforderten. Die einzelnen Häufigkeiten sind in Tabelle 2 angegeben. Für das vorliegende Untersuchungsmaterial insgesamt ist demnach die HINTZSCHE-Verteilung mit der Hauptklasse 51 als optimal anzusehen.

Die Abbildung 10 macht eine Unterteilung der kernhaltigen Erythrocytenvorstufen des Schweines möglich. Das Bild zeigt Gipfel, d.h. bemerkenswerte Häufigkeit von Kernvolumina in den Größenbereichen 23 - 29 (Klassenmitte 25,5); 45 - 58 (Klassenmitte 51); 89 - 116 (Klassenmitte 102); 177 - 232 (Klassenmitte 204) und 353 - 464 (Klassenmitte 408). Über der letzten Gipfelstelle (Bereich 705 - 929; Klassenmitte 816) findet sich zwar kein ausgeprägter Gipfel, jedoch mit 1,31 % noch eine nicht zu vernachlässigende Häufigkeit.

Analog den beim Menschen mit der HINTZSCHE-Verteilung vielfach durchgeführten Untersuchungen sind die Gipfel als Repräsentanten der Kernklassen und damit der Generationen von Erythrocytenvorstufen anzusehen. Die Verteilung läßt erkennen, daß

Häufungen außerhalb des Bereiches von 25,5 bis 816 nicht vorkommen, obwohl auch jenseits dieser Grenzen noch Kernvolumina bestimmt wurden. Aus der Darstellung geht zunächst die Existenz von mindestens vier Erythroblastengenerationen hervor, wie die Häufigkeiten über 51, 102, 204 und 408 anzeigen.
Bei der Besprechung der Modellverteilung wurde darauf hingewiesen, daß bei der HINTZSCHE-Verteilung durch die zu den kleineren Volumenwerten hin immer geringer werdende Klassenbreite noch um mehr als eine Hauptklasse entfernt Häufigkeiten (und damit auch Gipfel) auftreten können, die aus der ersten Normalverteilung stammen (Abb.2). Es kann daher nicht entschieden werden, ob in unserem Fall der Gipfel über 25,5 eine besondere Erythroblastenklasse repräsentiert.
Anders liegen die Verhältnisse am rechten Ende der HINTZSCHE-Verteilung. Hier nimmt die Klassenbreite mit der Größe der Kernvolumina zu. Dadurch wird es unwahrscheinlich, daß ein Gipfel am Ende des Kurvenzuges noch aus der Streuung der Normalverteilung, deren Maximum eine Hauptklasse davor liegt, herrührt. Dies gilt besonders, wenn die Häufigkeit der Zwischenklasse, die auf diese Hauptklasse folgt, gering ist und damit auf eine relativ geringe Streuung hinweist.
In unserem Fall ist ein Gipfel über 816 nicht ausgeprägt. Aus der HINTZSCHE-Verteilung kann also nicht ohne weiteres auf das Bestehen einer besonderen Generation von Erythroblasten mit einem Kernvolumen in diesem Bereich geschlossen werden.
Es ist jedoch bemerkenswert, daß sich bei dem Modell (Abb.2) die Abnahme der Häufigkeiten der letzten Normalverteilung (Mittelwert 16) nur über einen Abszissenbereich von 3 Klassen erstreckt, obwohl die Differenz zwischen dem letzten Gipfel und der rechts folgenden Zwischenklasse geringer ist, also eine größere Streuung anzeigt als bei Abb.10, wo nach dem Abszissenpunkt 408 noch 8 Klassen besetzt sind. Das spricht dafür, die Werte um 816 nicht der Kernklasse 408 zuzuschreiben.

Man muß bedenken, daß der Zufallsbereich kleiner Prozentwerte relativ hoch ist. Bei 2979 Messungen können 1,3 % Werte zwischen 0,8 und 1,9 % repräsentieren (Überschreitungswahrscheinlichkeit 1 %). Schließlich ist auch von der Sache her anzunehmen, daß, entsprechend den Verhältnissen beim Menschen, vor der Zellgeneration, die sich unter Halbierung verdoppelt, noch mindestens eine frühere existiert, aus der sie hervorgeht. Es ist demnach wahrscheinlich, daß die Zellgruppe mit Kernvolumina um 816 die frühesten spezifischen Erythrocytenvorstufen (Proerythroblasten) enthält.

Danach setzen sich die Erythroblasten des Schweines aus 5 Zellklassen zusammen. Ob darüber hinaus noch eine sechste (Mittelwert 25,5) vorkommt, muß offen bleiben. Der Vergleich der Häufigkeiten über den Klassenmitten 51, 102, 204, 408 und 816 zeigt, daß die mittlere, gekennzeichnet durch das Volumen 204, am häufigsten ist. Zellen dieser Gruppe kommen etwa doppelt so oft vor wie die der Nachbarklassen.

Beim Schwein liegen die Verhältnisse demnach anders als beim Menschen, bei dem die Häufigkeiten zum kleinsten Kernvolumen hin zunehmen. Ähnlich wie es SCHRANK für den Hund fand, muß auch beim Schwein angenommen werden, daß die Erythrocytenvorstufen sich nicht vorwiegend als Normoblasten der letzten Entwicklungsstufe entkernen und damit zu Erythrocyten werden, wie es beim Menschen der Fall ist, sondern daß eine Entkernung auch auf früherer Entwicklungsstufe die Regel ist. Wenn man davon ausgeht, daß nach Erreichen der Entwicklungsstufe mit Kernvolumen 204 ein Teil dieser Zellen durch Entkernung für die weitere Teilung ausfällt, wird verständlich, daß der Gipfel über 102 nicht annähernd doppelt so hoch ist wie der über 204. Das gleiche gilt für das Höhenverhältnis der Gipfel über 51 und 102.

Es ist zu erwarten, daß infolge der Entkernung von Erythrocytenvorstufen verschiedener Größenklasse im Blut Gruppen von Erythrocyten mit entsprechend typisch unterschiedlicher Größe auftreten. Untersuchungen zu dieser Frage konnte ich im Schrifttum nicht

finden. Vielleicht ließe sich mit Hilfe der PRICE-JONES-Kurve Aufschluß darüber gewinnen.
Das Mengenverhältnis zwischen den frühesten Erythrocytenvorstufen (Proerythroblasten) und der nächstfolgenden Zellgeneration ist, wie bei der Besprechung des Schrifttums dargelegt, von besonderem Interesse. Nach dem vorliegenden Material von Meßergebnissen, das nur wenig Proerythroblasten enthält, ist wahrscheinlich, daß dies Verhältnis beim Schwein nicht dem des Menschen gleicht. Das Höhenverhältnis der Ordinaten 408 und 816 beträgt 6,3 : 1. In Anbetracht der Zufallseinwirkung ist dieser Wert jedoch nur als ungefährer Anhaltspunkt zu betrachten. Für eine genauere Bestimmung müßte das Untersuchungsmaterial größer sein. Sollte der Unterschied zum Menschen sich bei weiteren Untersuchungen bestätigen, so hätte man zur Erklärung daran zu denken, daß die Generationszeit für die beiden Zellklassen von der der entsprechenden Zellen des Menschen abweichen kann. Der Zeitabschnitt, den eine Zelle in einem durch das Kernvolumen definierten Zustand verbringt, ist von maßgeblichem Einfluß auf die Häufigkeit, in der sie im Präparat anzutreffen ist.

V. Zusammenfassung:

Von sieben Schweinen wurden Knochenmark-Tupfpräparate hergestellt und in diesen nach PAPPENHEIM-Färbung die Kerne der Erythrocytenvorstufen mit einem Okularschraubenmikrometer ausgemessen. Das Kernvolumen wurde aus zwei Durchmessern als Rotationsellipsoid bei insgesamt 2979 Zellkernen berechnet. Mit der arithmetischen Häufigkeitsverteilung und der Verteilung nach HINTZSCHE, die dem JAKOBJschen Gesetz besonders angepaßt ist, wurden die Kernvolumina gruppiert, um Aufschluß über die Zusammensetzung der Erythrocytenvorstufen nach Zellgenerationen zu erhalten.
Es ergab sich, daß beim Schwein fünf Erythroblastengenerationen vorkommen, deren Kernvolumina sich wie 16 : 8 : 4 : 2 : 1 verhalten. Ob darüber hinaus noch eine kleinere Generation vorkommt, konnte nicht entschieden werden. Am häufigsten fand sich die mittlere Kernklasse mit einem Kernvolumen bei 204 (auf Teilstriche bezogen) bzw. von etwa 280 μ^3. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Menschen, bei dem die kleinsten Normoblasten am häufigsten sind, ist auf Grund der Häufigkeitsverhältnisse beim Schwein anzunehmen, daß eine Entkernung der Erythroblasten nicht nur bei der kleinsten Generation erfolgt, sondern auch schon auf früherer Entwicklungsstufe. Das Mengenverhältnis der Proerythroblasten zur folgenden Generation ließ sich nur ungenau bestimmen; es scheint nicht das gleiche zu sein wie beim Menschen.

VI. Literaturverzeichnis:

1. FERRATA, A.: VIRCHOWs Archiv 215 (1914)
cit. bei LEIBETSEDER (14)

2. FREERKSEN, E.: Ein neuer Beweis für das rhythmische Wachstum der Kerne durch vergleichende volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen vom Meerschweinchen und Kaninchen.
Zeitschrift für Zellforschung 18 (1933) 362

3. HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle, Jena 1907

4. HERTWIG, R.: Über Korrelation von Zell- und Kerngröße und ihre Bedeutung für die geschl.Differenzierung und die Teilung der Zelle.
Biologisches Zentralblatt 23 (1903) 1

5. HERTWIG, R.: Über neue Probleme der Zellehre.
Archiv für Zellforschung 1 (1908) 1

6. HINTZSCHE, E.: Statistische Probleme aus der Kerngrößenforschung.
Experientia I/4 (1945) 103

7. HINTZSCHE, E.: Biologische Statistik durch materialgerechte Klasseneinteilung.
Vortrag in Schweizer Ges. Statistik und Volkswirtschaft. 1946
cit. bei WILFLINGSEDER (36)

8. HINTZSCHE, E.: Über Normalkurven der Kerngrößenverteilung.
Mitt.naturforsch.Gesellschaft Bern, 4 (1946) 20
cit. bei WILFLINGSEDER (36)

9. HITTMAIR, A.: Blutdiagnostik für den prakt.Arzt
(5.Auflage) Wien 1946

10. JAKOBJ, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens.
Roux Arch.für Entwicklungsmechanik 106
(1925) 124

11. JAkOBJ, W.: Volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen des Menschen und das allg.Problem der Zellkerngröße.
Erg.Anat.Anzeiger 72 (1931) 236
cit. bei FREERKSEN (2)

12. JAKOBJ, W.: Die Zellkerngröße beim Menschen.
Zeitschrift für mikr.anat.Forschung 38 (1935) 161
cit. bei LEIBETSEDER (16)

13. JAKOBJ, W.: Roux Arch. für Entwicklungsmechanik 141 (1941) 584
cit. bei LEIBETSEDER (14)

14. LEIBETSEDER, F.: Erythropoese und Zellkerngröße.
Wiener Ztschr.f.innere Med.29 (1948) 396

15. LEIBETSEDER, F.: Die Erythropoese bei den Eisenmangelanämien.
Acta haemat. 8 (1952) 161

16. LEIBETSEDER, F.: Karyometrie und Zytometrie.
Handbuch der ges. Hämatologie
Hrsg.Heilmeyer, L. und HITTMAIR, A.
Verlag Urban & Schwarzenberg 1960

17. MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildendes Gewebe.
Möllendorff's Handbuch d.mikroskop.Anat.d. Menschen Bd.2, 1.Teil
cit. bei LEIBETSEDER (14)

18. NAEGELI, O.: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik
Berlin 1931

19. NEUMANN, E.: VIRCHOWs Archiv 119 (1890) 385
cit. bei LEIBETSEDER (16)

20 NIEPAGE, H.: Pers. Mitteilung.

21. NIEPAGE, H., RÜDIGER, J. und SCHRANK, H.:
Untersuchungen über die Entstehung und Reifung der Erythrocyten beim Hund.
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 78 (1965) 89

22. PAPPENHEIM: Fol. haematologica 24 (1919) (1)
cit. bei LEIBETSEDER (16)

23. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark
Stuttgart 1960

24. SCHRANK, H.: Kernmessungen an Erythrocytenvorstufen des Hundes.
Vet.med.Diss. Berlin F.U. 1964

25. SCHWARZ, E.: Maturation and Proliferation in Normo- and Megaloblastic Erythropoiesis.
Acta medica skandinavica 139 (1951) 445

26. SINNIG, H.: Okularmikrometrische Bestimmung des Durchmessers an Erythrocyten des Hundes.
Vet.Med.Diss. Berlin F.U. 1961

27. THORELL, B.: Acta med.scand.Suppl. 200 (1947)
cit. bei WEICKER (30)

28. WEICKER, H.: Die hemi-homoplastische Teilung des Proerythroblasten - die Lösung des Stammzellproblems der Erythropoese
Folia hämatologica 74 (1952) 49

29. WEICKER, H.: Das quantitative Gleichgewicht der Erythropoese.
Klinische Wochenschrift 31 (1953) 637

30. WEICKER, H.: Exakte Kriterien des Knochenmarks: Die Maß- und Mengenrelationen der Erythroblasten als Ausdruck der Reifungs- und Teilungsgesetze der Erythropoese.
Schweiz.Med.Wochenschrift 84 (1954) 245

31. WEICKER, H.: Metrische Analyse und kombinatorische Logik als Methoden zur Aufschlüssung erythropoetischer Probleme.
Schweiz.Med.Wochenschrift 39 (1954) 1124

32. WEICKER, H.: Die Erythroblastenmitosen.
Ztschr.f.klin.Med. 152 (1954) 407

33. WEICKER, H.: Die Morphogenese der Anämien als Ergebnis der metrisch-kombinatorischen Analyse der Erythroblasten.
Ärztl.Wochenschrift 9 (1954) 1017

34. WEICKER, H. und SCHARFENBERGER, H.:
Das Megaloblasten-Erythroblastenproblem unter karyo- und cytometrischen Gesichtspunkten.
Dt.Archiv f.klin.Med. 202 (1955/56) 133

35. WEIDENREICH: Erg. Anat. und Entwicklungsgeschichte 14, 345 (1904)
cit. bei LEIBETSEDER (14)

36. WILFLINGSEDER, P.: Karyometrik.
Mikroskopie (Wien) 3 (1948) 243

37. WILTON: Unregelmäßige Teilungsfolge der Erythrocyten.
Acta path.-microbiol.scand. 25 (1948) 61
cit. bei WEICKER (30)

38. WOLFERS, H.: Erythroblastenkerngröße während der Blutregeneration und ihre Beziehungen zur Erythrocytengröße.
Klin. Wochenschrift 29 (1951) 380

39. ZUELZER, W.: Amer.J.Dis.Child. 77 (1949) 482
cit. bei WEICKER (30)

Tabelle 1

Urliste Gesamtmaterial

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
3	2	49	12	94	7
5	1	50	7	95	19
6	1	51	12	96	2
7	2	52	8	97	8
8	4	53	15	98	12
9	3	54	9	99	7
10	2	55	9	100	5
11	4	56	9	101	3
12	1	57	8	102	12
13	1	58	14	103	9
14	2	59	14	104	13
15	2	60	15	105	11
16	5	61	10	106	15
17	4	62	10	107	8
18	2	63	9	108	9
19	6	64	12	109	5
20	5	65	9	110	5
21	7	66	14	111	13
22	6	67	9	112	6
23	5	68	10	113	11
24	3	69	10	114	4
25	6	70	2	115	9
26	6	71	8	116	8
27	10	72	12	117	6
28	7	73	10	118	1
29	13	74	4	119	8
30	12	75	19	120	5
31	6	76	8	121	4
32	12	77	6	122	8
33	6	78	7	123	10
34	10	79	7	124	5
35	16	80	3	125	5
36	7	81	9	126	6
37	12	82	5	127	11
38	14	83	4	128	14
39	11	84	11	129	6
40	20	85	12	130	5
41	7	86	3	131	5
42	15	87	6	132	12
43	9	88	9	133	9
44	13	89	7	134	3
45	14	90	8	135	10
46	18	91	9	136	11
47	7	92	13	137	9
48	16	93	6	138	4

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
139	6	184	5	229	3
140	3	185	10	230	7
141	19	186	6	231	10
142	5	187	12	232	7
143	6	188	5	233	6
144	4	189	8	234	5
145	9	190	3	235	13
146	11	191	8	236	12
147	8	192	6	237	4
148	4	193	9	238	6
149	4	194	13	239	7
150	14	195	9	240	2
151	10	196	1	242	16
152	4	197	10	243	3
153	13	198	8	244	9
154	3	199	4	245	1
155	7	200	9	246	6
156	7	201	10	247	6
157	12	202	3	248	13
158	8	203	4	249	8
159	8	204	14	250	5
160	11	205	12	251	7
161	10	206	15	252	8
162	8	207	9	254	5
163	3	208	11	255	19
164	12	209	11	256	3
165	8	210	19	257	10
166	8	211	5	258	9
167	7	212	13	259	7
168	4	213	7	260	5
169	9	214	2	261	4
170	11	215	9	262	8
171	5	216	11	263	1
172	9	217	8	264	7
173	7	218	17	265	6
174	13	219	5	266	3
175	6	220	9	267	4
176	11	221	15	268	10
177	12	222	5	269	1
178	3	223	12	270	3
179	12	224	18	270	7
180	12	225	4	272	7
181	6	226	12	273	2
182	17	227	1	274	8
183	6	228	11	275	6

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
276	1	323	4	371	2
277	4	324	5	372	4
278	10	325	6	373	3
279	3	326	1	374	4
280	7	327	4	375	2
281	4	328	3	376	4
282	6	329	3	377	3
283	2	330	2	378	8
284	3	331	3	379	1
285	6	332	1	380	1
286	3	333	1	381	2
287	8	334	3	382	3
288	6	335	6	384	2
289	1	336	7	385	2
290	4	338	2	386	3
291	3	339	1	388	3
292	13	340	6	389	1
293	5	341	3	390	2
294	5	342	2	392	3
295	5	343	1	393	2
296	5	344	9	394	3
297	1	345	3	395	5
298	4	346	2	396	1
299	2	347	3	397	1
300	5	348	8	398	4
301	3	349	2	400	1
302	12	350	2	402	1
303	5	352	4	403	4
304	3	353	8	404	2
305	2	354	3	405	4
306	10	355	1	406	1
308	5	356	5	408	2
309	9	357	2	409	1
310	9	359	2	410	1
311	2	360	10	411	1
312	4	361	3	412	2
313	2	362	2	413	1
314	6	363	1	414	2
316	7	364	3	415	10
317	2	365	3	416	2
318	5	366	5	417	1
319	1	367	2	418	1
320	6	368	4	419	1
321	4	369	5	420	2
322	4	370	1	421	2

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
422	1	485	2	555	1
423	1	486	2	556	1
424	8	488	2	559	1
425	6	489	1	560	1
426	2	490	2	563	1
429	1	491	1	564	1
430	1	492	1	567	1
431	2	493	1	568	2
432	1	495	2	569	1
433	2	496	2	571	2
434	5	500	2	572	1
435	3	502	1	574	2
436	2	503	1	575	1
437	2	504	2	577	1
440	5	505	2	578	1
441	1	506	3	580	2
443	1	507	4	581	1
444	2	508	3	584	1
445	1	509	3	585	1
446	2	510	2	586	3
449	2	511	1	589	1
450	1	512	1	590	2
452	1	513	1	592	2
453	3	515	1	594	1
454	2	518	2	595	1
455	1	520	2	596	1
456	1	523	1	601	1
457	1	524	2	603	1
458	1	525	2	604	1
460	3	527	1	605	2
461	4	529	1	609	1
462	1	530	1	611	1
463	2	534	1	615	1
464	2	535	1	617	1
465	1	536	2	618	2
472	1	538	2	625	1
473	2	539	2	627	1
474	1	541	1	630	1
475	4	543	1	635	1
476	1	544	1	637	1
477	1	545	7	638	2
478	2	549	1	641	1
480	1	550	2	644	3
482	1	551	2	645	2
484	3	552	1	650	2

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
276	1	323	4	371	2
277	4	324	5	372	4
278	10	325	6	373	3
279	3	326	1	374	4
280	7	327	4	375	2
281	4	328	3	376	4
282	6	329	3	377	3
283	2	330	2	378	8
284	3	331	3	379	1
285	6	332	1	380	1
286	3	333	1	381	2
287	8	334	3	382	3
288	6	335	6	384	2
289	1	336	7	385	2
290	4	338	2	386	3
291	3	339	1	388	3
292	13	340	6	389	1
293	5	341	3	390	2
294	5	342	2	392	3
295	5	343	1	393	2
296	5	344	9	394	3
297	1	345	3	395	5
298	4	346	2	396	1
299	2	347	3	397	1
300	5	348	8	398	4
301	3	349	2	400	1
302	12	350	2	402	1
303	5	352	4	403	4
304	3	353	8	404	2
305	2	354	3	405	4
306	10	355	1	406	1
308	5	356	5	408	2
309	9	357	2	409	1
310	9	359	2	410	1
311	2	360	10	411	1
312	4	361	3	412	2
313	2	362	2	413	1
314	6	363	1	414	2
316	7	364	3	415	10
317	2	365	3	416	2
318	5	366	5	417	1
319	1	367	2	418	1
320	6	368	4	419	1
321	4	369	5	420	2
322	4	370	1	421	2

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
422	1	485	2	555	1
423	1	486	2	556	1
424	8	488	2	559	1
425	6	489	1	560	1
426	2	490	2	563	1
429	1	491	1	564	1
430	1	492	1	567	1
431	2	493	1	568	2
432	1	495	2	569	1
433	2	496	2	571	2
434	5	500	2	572	1
435	3	502	1	574	2
436	2	503	1	575	1
437	2	504	2	577	1
440	5	505	2	578	1
441	1	506	3	580	2
443	1	507	4	581	1
444	2	508	3	584	1
445	1	509	3	585	1
446	2	510	2	586	3
449	2	511	1	589	1
450	1	512	1	590	2
452	1	513	1	592	2
453	3	515	1	594	1
454	2	518	2	595	1
455	1	520	2	596	1
456	1	523	1	601	1
457	1	524	2	603	1
458	1	525	2	604	1
460	3	527	1	605	2
461	4	529	1	609	1
462	1	530	1	611	1
463	2	534	1	615	1
464	2	535	1	617	1
465	1	536	2	618	2
472	1	538	2	625	1
473	2	539	2	627	1
474	1	541	1	630	1
475	4	543	1	635	1
476	1	544	1	637	1
477	1	545	7	638	2
478	2	549	1	641	1
480	1	550	2	644	3
482	1	551	2	645	2
484	3	552	1	650	2

Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit	Volumen	Häufigkeit
653	1	758	1	940	1
658	2	760	1	951	1
660	2	773	1	955	1
664	1	775	1	970	1
665	3	785	2	973	1
667	1	793	1	990	1
670	2	803	1	995	1
673	1	805	1	998	1
675	1	808	1	1015	1
678	1	810	1	1021	1
680	2	820	1	1050	1
694	1	823	1	1062	1
697	1	825	1	1080	2
706	1	843	1	1100	1
707	1	854	1	1105	1
711	1	864	1	1116	1
712	2	888	1	1122	1
719	1	890	1	1130	1
720	2	898	1	1140	2
723	1	904	1	1142	1
735	1	906	2	1245	1
748	1	910	1	1270	1
750	2	925	1	1310	1
755	1	930	1	1443	1

Tabelle 2

Darstellung des Gesamtmaterials
Grundlage der Klasseneinteilung 51

Klassengrenzen	Prozentualer Anteil der Kernanzahl n	Klassenmitten
3,0	0,07	
5,0	0,03	
6,0	0,03	
7,0	0,07	
8,0	0,13	
10,0	0,17	
11,0	0,13	
15,0	0,20	
17,0	0,30	
19,0	0,27	
22,0	0,60	
29,0	1,68	25,5
33,0	1,21	
38,0	1,98	
44,0	2,52	
58,0	5,30	51
66,0	3,12	
76,0	3,09	
88,0	2,75	
116,0	8,19	102
133,0	4,03	
152,0	4,83	
176,0	6,71	
232,0	16,55	204
265,0	7,42	
305,0	6,45	
352,0	5,81	
464,0	8,22	408
531,0	2,45	
610,0	2,15	
704,0	1,31	
929,0	1,31	816
1061,0	0,40	
1220,0	0,37	
1408,0	0,10	
1857,0	0,03	

Herrn Professor Dr. H. Niepage danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die vielen wertvollen Ratschläge, die er mir bei der Auswertung der Ergebnisse gegeben hat, sowie für die Hilfe, die er mir bei der Durchführung der Dissertation zuteil werden ließ.

Lebenslauf

Am 31.8.1935 wurde ich, Hartmut Stachowitz, als Sohn des Oberstudienrates Dr. Werner Stachowitz und seiner Ehefrau Lotte Stachowitz geb. Eggeling in Berlin geboren. Im Jahre 1941 trat ich in die Volksschule in Berlin-Friedrichshagen ein. In die Gerhart-Hauptmann-Oberschule wurde ich 1947 aufgenommen, an der ich 1955 das Abitur bestand. Im Jahre 1955/56 besuchte ich einen Sonderlehrgang für Abiturienten an der Sophie-Scholl-Oberschule in Berlin-Schöneberg. Anschließend begann ich zum Wintersemester 1956 das Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin. Dort bestand ich 1958 das Physikum. Im Sommersemester 1959 setzte ich das Studium an der Tierärztlichen Hochschule Hannover fort. Im Wintersemester wechselte ich an die Tierärztliche Hochschule Wien über. 1960 kehrte ich an die Freie Universität Berlin zurück und bestand dort am 7. November 1961 das Staatsexamen. Zur Zeit bin ich als Tierarzt beim Tierärztlichen Hygienedienst der Veterinärhygiene-Inspektion Berlin tätig.